

②日本分類

30 C 4
30 C 411
30 C 42
30 C 01

日本国特許庁

①特許出願公告

昭45-2754

⑩特許公報

④公告 昭和45年(1970)1月29日

発明の数 1

(全2頁)

1

2

④組成物の製法

②特 願 昭42-4028

②出 願 昭42(1967)1月20日

優先権主張 ③1966年2月1日③アメリカ 5
国④523874②発 明 者 ケネス・ワルター・リーベ
アメリカ合衆国ミシガン州カラマ
ズ・パーカー・アベニュー203①出 願 人 ゼ・アツプジョン・コムパニー 10
アメリカ合衆国ミシガン州カラマ
ズ・ヘンリエッタ・ストリート
301

代 表 者 マソー・アール・ウエルチ

代 理 人 弁理士 中松潤之助 外3名 15

発明の詳細な説明

本発明は凍結乾燥された非経口的に使用される
製品の製法に関する。特に本発明は単独に使用され
る凍結乾燥ケーキとしてのマンニットを含有する
ことを特徴とする非経口的組成物の製法に関する。

凍結乾燥は医薬組成物および食物製品のような
他の原料を熱分解または酸化に対し保護しまたは
このような組成物あるいは他の原料の力価を保護
するために用いられてきた。

凍結乾燥は特にビタミンおよび抗生物質のよう
な製品から水または他の溶剤を除去して長期間に
わたって安定な乾燥製品を得るために用いられる。
凍結乾燥は通常乾燥されるべき原料の溶剤を凍結
しかつ昇華によつて水または溶剤を除くことによ
り行われ、一方において乾燥すべき材料を固形状
に残すのである。水または溶剤を除くことにより
親液性多孔性残分(今後ケーキと呼ぶ)を残す。
それは通常水または他の溶剤に容易に再溶解し、
該製品を病人に投与するのに用いられる。普通の
蒸留による乾燥法に比較すれば凍結乾燥法は低温
で行われるから揮発性物質の分解また損失を防ぐ

点で有利であり、また製品は高度多孔性であるか
ら通常乾燥製品に比し一般に水または溶剤に容易
に溶け、凝固をおこすことが少ない点で有利であ
る。

本発明より以前にはマンニットは凍結乾燥製品
の製造に用いられたことはなかつた。マンニット
を含まないこの種の製品は次に挙げるような欠点
を有することは周知であつた。すなわち乾燥ケー
キ自身および凍結乾燥の過程中に欠点を生じた。
ケーキはつづいて形が縮まり(凍結溶液の原容積
から)、変色、吸湿性、物理的不安定性、および
再生時に透明液を形成しないこと等の欠点を生じ
た。乾燥工程中に融け戻り(melting-back)お
よび泡立が起こり、急速に動く蒸気流および真空
度と温度との臨界制御によつて原料の損失が生じ
た。

本発明方法に従えば、凍結に先き立ち担体中に
マンニットを輸入する工程によつて前記の乾燥工
程中およびケーキ中に生じた不利点に遭遇しない
ようになつた。マンニットを主成分とする溶液を
凍結乾燥させることによるその他の利点は臨床研
究に用いられる気休め薬(Placebo)または対照薬
(control)として役立たせることができるケーキ
の製造である。

乾燥時に縮まないという性質は盲験による検査
を確かめる対照物を含む薬物のケーキに外観が類
似であるケーキを提供するものである。

本発明による組成物を製するにはマンニットを
発熱物(pyrogen)不含の注射製薬製造用水に溶か
す。溶液中のマンニット濃度は約1〜約15重量
%であることができる。ついで溶液を滅菌し、適
当な容器に満し真空下に凍結乾燥する。凍結乾燥
に先き立ち容器に充填すべき溶液の容積は乾燥ケ
ーキの容積を決定するであろう。

主としてマンニットからなる凍結ケーキ中には
さらに助剤を添加することができる。例えば局所
麻酔剤、保存剤、着色剤(対照として役立たせる
ための対照物をつくる時に使用する)ならびに非

経口的薬物調製技術上公知の類似物を加えることができる。一般に、このような添加物は数に入らぬ量、上記ケーキの約1重量%の量で使用される。

本発明による組成物を含む薬物を製するには該薬物を水性担体に溶かし、マンニットをそれより前もしくはあとに加える。乾燥ケーキ中にはマンニットが約5〜約99重量%の割合で含有され、薬物および助剤は約1〜約99重量%の割合で含有される。

本発明方法は医薬原料、例えば抗生物質、酵素、鎮静剤、鎮痛薬、催眠薬、鎮痙剤、麻酔薬、ステロイド、特に水溶性副腎皮質ホルモン誘導体およびこれらの相互の組合わせまたはその他の薬物との組合わせに應用される。本発明方法は薬物原料の組成物を凍結乾燥法によつて製造する場合には何時でも應用しうる。

次に実施例をあげ本発明方法を説明するが本方法がこの例の範囲に制限されるものではない。

実施例 1

1000個の水性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

マンニットNF 50 g

注射用水を加えて 1800 ml、とする。

マンニットを水にとかし1800 mlとする。溶液は清澄化用無菌濾過機を通し、溶液の18 mlを1000個の滅菌ガラス瓶の各々に充填し、該溶液を凍結させ、乾燥により水を除く。次いでビンにフタをする。

実施例 2

130個の水性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

プロピルチオウラシル 26 g

水酸化ナトリウム 2.85 g

マンニット 6.5 g

10%水酸化ナトリウム溶液ならびに注射用水を加えて520 mlとする。

水酸化ナトリウムを水475 mlに溶解する。プロピルチオウラシルを攪拌しながら溶液としてつぎにマンニットを加える。10%水酸化ナトリウムでpH 1.02〜1.04に調整し、水を加えて520 mlの溶液とする。ついで清澄化用無菌濾過機で濾過し、4 mlを130個の10 ml水薬瓶各々に充填し、溶液を凍結し、乾燥によつて水を除去する。水薬瓶にフタをする。

実施例 3

575個の水性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

無水リン酸水素ナトリウム 1.09 g

5. 乾燥リン酸ナトリウムNF 11.9 g

マンニットNF 51 g

10%水酸化ナトリウム溶液ならびに注射用水を加えて1150 mlとする。

リン酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウムおよびマンニットを水900 mlに溶かし、もし必要ならば10%水酸化ナトリウム溶液を加えてpH 7.5〜7.7に調整する。さらに水を加えて1150 mlとし、該溶液2 mlを575個の水薬瓶の各々に充填し、溶液を凍結し、乾燥によつて水を除去する。ついで水薬瓶にフタをする。

実施例 4

550個の水性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

硫酸ネオマイシン 38.5 g

硫酸ポリミキシンB(7500 U/mg) 16.8 g

マンニット 25.1 g

注射用水を加えて 660 mlとする。

ネオマイシン、ポリミキシンおよびマンニットを共に細末化し水620 mlに加える。溶液を全成分が溶解するまで攪拌し、水を加えて660 mlの溶液とする。溶液を清澄化用無菌濾過機に通す。溶液1.2 mlを550個の2 ml水薬瓶の各々に充填し、凍結し、乾燥によつて水を除去する。ついで水薬瓶にフタをする。

本発明の構成ならびに実施の態様は次のとおりである。

マンニットの約1〜約15%を添加しかつその%が担体の容積にたいするマンニットの重量%となるようにすることを特徴とする特許請求の範囲記載の方法。

特許請求の範囲

1 非経口的投与に適する薬物製品の製造に当たり、上記薬物を水性の非経口的に使用し得る担体中に加え、上記担体を凍結し、生成する凍結物を真空中で直接昇華させる工程において、上記担体を凍結する前に上記担体中にマンニットを添加することを特徴とする方法。